16

BEITRÄGE

ZUR

THOLOGISCHEN HISTOLOGIE SECUNDÄRER CARCINOME

DER WEIBLICHEN SEXUALORGANE.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

KŒNIGL. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÆT

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWUERDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHUELFE

VORGELEGT

VON

ROBERT BERTRAM,

APPROB. ARZT AUS DRESDEN.

WÜRZBURG.

DRUCK DER THEIN'SCHEN DRUCKEREI (STÜRTZ).

1879.

Referent:

Herr Hofrath Professor Dr. Rindfleisch.

Herrn Dr. Ziegler,

Oberstabsarzt I. Classe, Ritter etc.,

in Hochachtung und Dankbarkeit

gewidmet

vom Verfasser.

Da ohne Einsicht in die Genese einer Geschwulst das Verständniss derselben stets mangelhaft bleiben muss, so hat sich in neuerer Zeit das Interesse der Forscher über das Carcinom ganz vorzugsweise auf genetische Untersuchungen desselben konzentrirt, ohne dass bis jetzt eine Einigung der Hauptparteien zu Stande gekommen wäre.

Denn noch immer stehen unausgeglichen und unvermittelt einander gegenüber die Grundanschauungen *Virchow*'s, nach welchem das wichtigste Element des Krebses, die Zellen desselben, als heterologe Bildungen an Ort und Stelle, wo man sie findet, aus den Bindegewebszellen hervorgehen würden, und die Lehren *Thiersch-Waldeyer*'s, denen zufolge die epithelioiden Krebszellen immer nur in direkter Abstammung von präexistenten anderen Epithelzellen homolog produzirt werden könnten, so dass ihr isolirtes Vorkommen im Bindegewebe nur ein scheinbares, ihr Zusammenhang mit einem präexistenten Epithellager jedesmal sicher wäre. Nicht einmal die Neben- oder Zwischenparteien, zu welchen wir *Klebs*, *Köster* u. A. ihrer vermittelnden Anschauungen halber rechnen, haben sich bis jetzt veranlasst gesehen, ihre Meinungen aufzugeben oder zu ändern.

Begreiflicher Weise beziehen sich fast alle diese genetischen Forschungen auf den primären Krebs. Bei diesem ist es zweifelhaft und soll es festgestellt werden, woher seine Zellen stammen, welche normalen Zellen des Körpers als Produzenten der Carcinomzellen anzusehen sind. Beim sekundären Krebs dagegen

besteht insofern hinsichtlich dieser Frage keine Schwierigkeit, als man neuerdings ziemlich allgemein der Meinung anhängt, das wirklich sekundäre, d. h. durch den Blutstrom (und gewöhnlich auch durch eine Lymphdrüsenstation) von dem ersten Knoten getrennte Carcinom stehe mit diesem, trotz der Entfernung, in einem kontinuirlichen Zusammenhang der Bestandtheile, es seien Partikel des Primärknotens in den Blutstrom gerathen und aus ihnen werde direkt das sekundäre Carcinom aufgebaut. Die Producenten der Zellen des sekundären Krebses sind also, wenn diese Theorie der Wahrheit entspricht, einfach die weitertransportirten Zellen des Primärkrebses. Auf diese Weise begreift es sich leicht, dass mit der Frage nach der Genese auch der primäre Krebs in den Vordergrund trat und die sekundäre Carcinome betreffenden Fragen wie ein leichter zu absolvirendes Kapitel nebenher behandelt wurden.

Auch in den für den Gynaekologen insbesondere interessanten Organen, in dem Uterus, den Ovarien u. s. f., fanden die sekundären Carcinome keine grössere Berücksichtigung als in den übrigen. Ja es machten sich hier überdies besonders lebhaft jene praktisch-ärztlichen Gesichtspunkte geltend, für welche zwar das Auftreten des ersten Pseudoplasma in einem Körper die regste diagnostische nnd prognostische Theilnahme erweckt, aber die späterhin nachfolgenden Eruptionen, namentlich bösartiger Geschwülste, weil ohnehin Alles verloren ist, kaum bis in's Detail hinein gewürdigt werden. Allein bei genauerer Betrachtung enthält dies Kapitel mindestens für den Pathologen der Schwierigkeiten doch so viele, dass es noch immer der Mühe werth ist, sich spezieller damit zu beschäftigen und namentlich dabei für den sekundären Krebs, z. B. auch der weiblichen Genitalien, das nachzuholen, was für den primären bereits von vielen Autoren mit grosser Sorgfalt geschehen ist.

Wir heben speziell den sekundären carcinomatösen Prozess der weiblichen Geschlechtsorgaue hervor, weil wir, von gynaekologischen Studien ausgehend, Gelegenheit fanden, das genannte Pseudoplasma in seiner sekundären Verbreitung zu beobachten.

Und da wir glauben, dass zur Zeit namentlich noch die wahrheitsgetreue Darlegung möglichst genauer Befunde über die ersten Spuren des Auftretens sekundärer Carcinome von wissenschaftlichem Nutzen sein dürfte, so beabsichtigen wir, im Folgenden einige Fälle von sekundären Carcinomen des Uterus und der Ovarien unter dem soeben angegebenen und einigen verwandten Gesichtspunkten histologisch genauer zu analysiren, so zwar, dass wir des Vergleiches halber an geeigneter Stelle auch das primäre Carcinom derselben Organe casuistisch in die Discussion ziehen.

Die Gelegenheit, obiges Thema in entsprechender Weise anzufassen, gewährte uns mit grosser Bereitwilligkeit Herr Dr. *F. Böhmer* in Würzburg, indem er uns nicht nur Berichte über persönlich ausgeführte Sektionen zur Verfügung stellte, sondern auch bei der Durcharbeitung des Stoffes in freundlicher Weise wissenschaftlichen Beistand leistete. Es ist uns daher eine angenehme Pflicht Herrn Dr. *Böhmer* für seine Bemühung unsern aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Wir beginnen mit einem Fall von fortgesetztem sekundären Uteruskrebs und erwähnen die bei der Sektion aufgefundenen makroskopischen Verhältnisse nur so weit unbedingt nöthig cursorisch.

I. Fall.

In der Leiche einer 40jährigen, im Entbindungshause hierselbst von Dr. *v. Engelhardt* behandelten und im Leichenhause am 8. März 1875 30 Stunden nach dem Tode obducirten Frau fand sich als Todesursache ein in geringem Grade auf den Uterus einerseits, auf die Ureterenmündungen anderseits übergreifendes Carcinom der Blase vor, welches überdies durch die Harnabflusshindernisse (Dilatation der Ureteren bis zu Fingerdicke) einen geringen Grad von Hydronephrose nebst parenchymatöser Nephritis und mässigen Hydrops (Hydrothorax und Hydropericardium) herbeigeführt hatte. Rectum und hintere Uteruswand waren total

verwachsen, ebenso das S romanum über den Uterusfundus hinweg, so dass letzterer nicht direkt sichtbar war; überdies bestanden mehrfache Adhäsionen der Darmschlingen unter einander und mit der rechten Uterushälfte, ebenso war das linke Ovarium der linken Hälfte des Uterus adhärent und die linke Tuba nach ihm hin umgebogen. Die peritonitischen Adhäsionen sind sämmtlich nicht sehr alten Datums. Der Uterus liegt der Blase an der Stelle an, an welcher in letzterer zwischen den Ureterenmündungen die stärkste carcinomatöse Degeneration, namentlich in Form eines die Muscularis bloslegenden Krebsgeschwüres, statt hatte. Der Uterus setzt sich gegen die Vagina mit zackigem Rande ab, ohne eine eigentliche Vaginalportion zu zeigen. Die Höhle des Uterus läuft dreieckig auf den zackigen Rand zu. Das Cavum ist leer und zeigt eine schieferfarbene Schleimhaut. Die der Blase anliegende linke Hälfte der Vorderwand des Uterus, seinem cervicalen Drittel entsprechend, ist in ihrem Gewebe wesentlich verändert, zu einer fast wallnussgrossen Geschwulst geworden, welche sich nach der Blase hin und ihr anliegend entwickelte. Der Durchschnitt zeigt eine saftige, doch nicht milchige, weiche Beschaffenheit. Mit dieser die Vaginalportion namentlich aussen betreffenden Geschwulst scheint eine Art Verstreichen der ersteren verbunden gewesen zu sein.

Schon die Untersuchung am frischen Präparat, einem Schnittchen aus dem soeben beschriebenen Geschwulstknoten, ergab den unzweifelhaften Befund des Carcinoms, denn zwischen glatten Muskelfaserzügen lagen ohne ein eigentliches bindegewebiges Stroma eiförmig geformte Alveolen dicht mit epithelioiden, grosse ovale Kerne und vielfach eine cylindrische Gestalt des Protoplasmas zeigenden Krebszellen gefüllt.

Wenn es sich nun an dieser Stelle um ein zweifellos bis auf seine Höhe entwickeltes Carcinom handelte, so erschien es von Interesse, zu verfolgen, in welcher Weise die Verbreitung des carcinomatösen Prozesses durch den offenbar nur schwach inficirten Uterus hin statt hatte.

Im Grossen und Ganzen liess sich sagen, dass, wenn der soeben geschilderte Knoten als unterstes Viertel des gesammten Uterus gerechnet wurde, durch welches offenbar das Carcinom in das Organ eingebrochen war, das oberste Viertel desselben sich geradezu normal, das zweite Viertel mit ganz vereinzelten Anfängen des Carcinoms durchsetzt, das dritte Viertel endlich zwar schwach, aber schon deutlich carcinomatös degenerirt sich erwies.

Es wurden aus allen einzelnen Vierteln eine grosse Zahl von mikroskopischen Präparaten des in 3 prozentigem doppeltchromsauren Kali und 1/2 prozentiger Chromsäure konservirten Uterus angefertigt, in der Hoffnung, das erste Auftreten neuer Carcinomzellen zwischen den normalen Antheilen des Parenchyms bei solchen Gelegenheiten zu beobachten und es ergab sich bei diesen Untersuchungen Folgendes:

In dem ersten Fundusviertel treffen wir auf normale Verhältnisse, welche hier rekapitulirt sein mögen, um das Terrain zu skizziren, auf welchem das Carcinom sich entwickelt hat.

In der verschiedensten Richtung sich kreuzende Züge glatter Muskelfasern, längs, quer und schräg getroffen, durch stäbchenförmige, ebenso verschieden getroffene, von Hämatoxylin-Alaun energisch blau tingirte Kerne charakterisirt, nehmen das Gesichtsfeld ein. Ausserdem zeigen sich einzelne blutgefüllte Venen, kleine Arterien und Capillaren, an denen sozusagen das Skelett von Kernen durch die Tinktion hervorgehoben wird. Die bindegewebigen Theile des Uterusparenchyms, deren Hauptausgangspunkte auch wir in den adventitiellen Zügen der Blutgefässe finden, treten vorliegenden Ortes noch sehr zurück und es soll von den Unterschieden der zelligen Elemente des Bindegewebes und der Muskulatur weiter unten bei günstigerer Gelegenheit die Rede sein. Nicht übersehen darf man endlich gewisse kleine spaltförmige Lücken des Gewebes, welche durch ein Auseinanderweichen der Muskelelemente gebildet werden und dabei Andeutungen von einer Auskleidung mit endothelialen Gebilden erkennen lassen, ohne dass deren Anwesenheit bei den gewählten

Conservations- und Präparirmethoden überzeugend darzuthun wäre. Diesen Lücken würden wir also die Bedeutung von Lymphspalten zusprechen müssen.

Das zweite Viertel des Uterus liess mit blossem Auge und selbst bei schwacher Vergrösserung kaum einige Andeutungen des hier stattfindenden krebsigen Prozesses erkennen. Nichts desto weniger war es gerade diese Partie des Uterus, welcher als die am wenigsten und spätesten erkrankte, die für den Mikroskopiker interessantesten Bilder soeben erst beginnender Vermischung von Krebs und Parenchymelementen darbot. Wir wollen hier sogleich vorweg nehmen, dass von diesem zweiten Viertel bis in den beschriebenen Knoten des Cervix hinein ein ganz successives Zunehmen der krebsigen Massen im Parenchym bis zur schliesslichen totalen Verdrängung des letzteren zu konstatiren war. Und zwar entwickelten sich für schwache Vergrösserung diese Verhältnisse aus dem zweiten Viertel heraus derartig, dass man die anfangs nur ganz vereinzelten, mehr wie missfarbig erscheinenden Stellen carcinomatöser Gebilde, welche sich bald darauf als grössere, zahlreicher auftretende und allenfalls schon Alveolen zu benennende zellengefüllte Hohlräume zeigten, gegen das dritte Viertel hin bereits zu einfachen, runden oder ovalen, dabei sehr verschieden grossen, stellenweise ganz gefässähnlich verzweigten anastomosirenden Strängen sich gestalten sah, worauf dann im dritten Viertel selbst die bekannten carcinomatösen, drüsenähnlichen Körper mit ihren barocken, zackigen, regellosen Formen, bald breit, bald schmal, vielfach mit einander zusammenhängend und in allen Richtungen Ausläufer durch das Parenchym aussendend, immer übrigens als reine Zellheerde blutlos und von der angewandten Tinktion auf's Kräftigste gefärbt sich herausbildeten. Je massenhafter diese zellhaltigen Krebsfiguren auftreten, um so lockerer, weicher, aufgetriebener wird das sonst so derbe Uterusparenchym, bis dasselbe im letzten cervicalen Viertel geradezu untergeht und durch das als der beschriebene Knoten auftretende Pseudoplasma ersetzt wird.

Hervorzuheben ist dabei, dass gegen die Uterushöhle hin

stets ein Streifen normaler Substanz übrig blieb, welcher fast die Breite eines halben Centimeters haben mochte, so dass bei Eröffnung der Uterushöhle sich die Schleimhaut desselben vom Fundus bis zum orificium externum (dann auch in der vagina) normal erwies, und dass die Uterindrüsen, so tief dieselben auch in das Parenchym hineinreichen, weder als Ausgangspunkte, noch als irgendwie betheiligt bei der stattfindenden Krebsbildung angesehen werden konnten. Dagegen zeigten die nach der Blase zu überaus reichlich auftretenden acinösen Körper in solchen Schnittchen, welche aus der Berührungsstelle zwischen Uterus und Blase genommen waren, deutlich genug, dass die Blase vorliegenden Falles den Ausgangsherd für die Geschwulst abgegeben hatte. Ebenso mag hier zugleich bemerkt sein, dass innerhalb des Uterus in allen vom Krebs befallenen Vierteln, mit Ausnahme des grösseren Knotens am Cervix ein eigentliches Stroma des Carcinoms nicht vorhanden war, sondern dass es sich überall nur um geringere oder grössere Massen direkt in das Muskelparenchym eingeschobener Krebszellen handelte.

Mit dem Stroma fällt natürlich auch die sogenannte kleinzellige Infiltration desselben weg. Was aber die zu Krebszellenhaufen gehörenden Gefässe betrifft, welche sonst ausschliesslich im Stroma verlaufen, so traten hier ohne Zweifel die Blutgefässe des Parenchyms an ihre Stelle.

Den wichtigsten Punkt, nämlich die Form des Auftretens der Krebszellen anlangend, können wir drei solcher Formen unterscheiden, welche den verschiedenen Stadien der Entwickelung des Carcinoms entsprechen: Die irregulären Primitivherde von Zellen, die Alveolen und die anastomosirenden Körper.

Das erste Auftreten von vereinzelten Krebszellen im Muskelparenchym des Uterus gestaltete sich in den oberen Partien des zweiten Viertels folgendermaassen:

Unter feinen länglichen und breiteren stäbchenförmigen, zuweilen auch geradezu spindelförmigen Kernen treten plötzlich deren 8—12 von kolossaler Grösse auf, die im Allgemeinen von

eiähnlicher Gestalt sind, doch manchmal auch etwas spitzer zulaufen (eine überaus energische blaue Tinktion zeigen) und wie in einer Strasse beisammen liegen, wobei sie von den erwähnten Arten länglicher Kerne gleichsam adventitiell begleitet werden. Als Kerne muss man die beschriebenen grossen Gebilde ja wohl ansprechen, theils, weil sich in ihnen häufig ein oder zwei Körper, Kernkörperchen ähnlich, befinden, theils, weil Andeutungen von Protoplasma, namentlich als dreieckiger Anhang, an jedem der Eipole sich bemerken lassen. Man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, als beständen von den stäbchenförmigen und anderen Parenchymkernen zu den grossen ovoïden Bildungen Uebergänge, wenigstens trifft man Formen, welche einem etwas aufgeblähtem Stäbchen gleichen, ohne schon Eiform zu haben, u. dgl. m. Alles dies konstatiren wir als Befund unserer Präparate, ohne zunächst daraus einen bestimmten genetischen Schluss für das Protoplasma ziehen zu wollen.

Es ist im Uterus von der grössten Wichtigkeit, über die vorkommenden Formen von Muskelkernen und sogannten Bindegewebskörperchen orientirt zu sein. Exquisite Formen dieser beiden Kerne unterscheiden sich freilich ziemlich leicht. Das sogenannte Bindegewebskörperchen, den intermuskulären und interfibrillären Bindegewebszügen angehörig, tritt als vollständige, spindelförmige Zelle auf. In der Mitte liegt ein länglicher, etwas bauchiger Kern, von wenig Protoplasma so eng umschlossen, dass letzteres als gesonderte Masse nicht zu erkennen ist; von den Polen des Kerns aber setzt sich das Protoplasma in Form eines ziemlich langen, dreieckig beginnenden Fadens, der auch nicht selten etwas korkzieherartig gewunden ist, ein ziemliches Stück weit fort. Durch Hämatoxylin-Alaun wird allein der Kern energisch blau gefärbt, während die Ausläufer die Tinktion nicht annehmen. Dem gegenüber stellt sich in besonders charakteristischen Fällen der stäbchenförmige Kern einer glatten Uterusmuskelzelle als ein cylindrisches, beiderseits sehr stumpf, wenn auch abgerundet endigendes Gebilde dar, dessen Protoplasma gewöhnlich nur durch Macerationsmethoden (20 %iger Salpetersäure) von den gleichen Antheilen der benachbarten

Zelle loszutrennen ist. Das ganze Stäbchen wird von Hämatoxylin-Alaun intensiv blau gefärbt, ein wenig violett auch die dazu gehörige Muskelzellmasse. Aber stellenweise kommen auch andere Formen von Muskelkernen im Uterus vor, und gerade in unserem Falle sahen wir sie häufig genug in der Nähe beginnender Carcinomzellenstrassen. Diese Muskelkerne haben eine spindelige Form, laufen beiderseits in Spitzen aus, färben sich aber bis in diese hinein ganz und gar durch die erwähnte Tinktion. Diese spindelförmigen Muskelkerne sind von Bindegewebskörperchen zwar auf den ersten Blick nicht immer leicht, schliesslich aber doch dadurch zu erkennen, dass jene nur den Werth von Kernen, diese von Zellen haben, jene gänzlich, diese nur, soweit der Centralkern reicht, gefärbt werden, jene endlich keine wellenförmige Schlängelung der Ausläufer darbieten, wie sie bei den Bindegewebskörperchen vielfach zur Anschauung kommt. Hiernach wird es, mit Hülfe namentlich dieser Tinktionsmethode, immerhin möglich sein, über die bindegewebige oder muskuläre Natur spindel- oder stäbchenförmiger Parenchymkerne im Uterus sich zurecht zu finden.

Was die Intercellularsubstanz betrifft, so färbt das Hämatoxylin-Alaun die fibrilläre des Bindegewebes entweder überhaupt nicht oder diffus blaugrau, so dass in ihr tief dunkelblau gefüllte Krebsalveolen hervortreten; im Muskelgewebe tritt eine Intercellularsubstanz überhaupt gänzlich zurück und das Protoplasma der Muskelzellen füllt den Raum aus, welchen die tingirten Kerne frei lassen. Dies Muskelzellenprotoplasma aber nimmt durch die mehrfach erwähnte Tinktion eine ziemlich kräftige röthlich-bräunliche Farbe an. Die intermuskulären Bindegewebszüge verhalten sich, was Zellen und Intercellularsubstanz betrifft, wie gänzlich isolirte grosse Schichten von Bindegewebe. Bedenken muss man nur dabei, dass bei präcis wirkender Tinktion der Kerne nicht allein die Muskel- und Bindegewebskerne, sondern auch sämmtliche Gefässkerne scharf hervortreten, welche letztere ebenfalls wieder theils bindegewebig sind, wie die Adventitialkerne, theils zu glatten Muskelkernen gehören, wie in den Arterienmedien. Und um dies so-

gleich hinzuzufügen, jene Haufen grosser ovoïder Krebselemente fanden sich überaus häufig in nächster Nähe kleiner Gefässe, z. B. von Capillaren, an deren Adventitialzüge sie sich gleichsam anzulehnen schienen. Ein anderes Mal zogen sich gefüllte Capillaren zwischen mehreren einander benachbarten Krebsprimitivherden hin.

Neben diesen aus einer Gruppe kolossaler Kerne bestehenden Primitivherden des Carcinoms muss eine zweite parallele Form des frühesten Auftretens der Pseudoplasmaelemente in demselben Uterus hervorgehoben werden. Während nämlich die geschilderten Herde augenscheinlich irregulär, im Gewebe höchstens etwa an die Nähe von Gefässen gebunden, auftreten, handelt es sich hier um das gleichzeitige Erscheinen von Krebselementen in präformirten Räumen. Als solche sehen wir die bereits geschilderten Lymphspalten an, und zwar trafen wir wiederholt auf deutliche, längliche, schmale Spalten mit ovoïden Zellen ringsum besetzt, welche sich wie Belegzellen der Wandungen ausnahmen, während im Centrum eine Lücke blieb, welche möglicherweise früher ebenfalls Zellen enthalten haben mochte. Andere Male trafen wir, ebenfalls im zweiten Uterusviertel, wie auf einen Querschnitt eines von adventitiellen Bindegewebskörperchen umkreisten Zellenstranges. Es lag dann ein rundlicher Haufen enggepresster, mässig grosser, mehr oder minder eiförmiger Krebszellen bei einander, eingeschlossen von drei oder vier, ringförmig um sie herum verlaufenden Reihen Bindegewebskörperchen, welche das tingirte Gerüst einer nicht tingirten Wand gebildet zu haben schienen. Im Allgemeinen war allerdings im zweiten Viertel, sowie, um es hier sogleich zu erwähnen, im ganzen Uterus, diese Form des Auftretens von Krebselementen eine ziemlich seltene, so dass man den Eindruck hatte, dass nicht dies der Hauptmodus der frühesten Krebsbildung, sondern mehr eine gelegentliche Begleiterscheinung sei. Jedenfalls lagen dabei Krebszellen in Lymphräumen, ein Befund, bei welchem wir hier stehen bleiben wollen, ohne einstweilen auf die verschiedenen möglichen Interpretationen desselben einzugehen.

Das nächst höhere Stadium der Ansammlung von Krebszellen im Parenchym, welches auf die soeben beschriebenen irregulären Primitivherde folgt, würde allenfalls schon in den unteren Partien des zweiten Viertels anzutreffen sein und als das der Alveolen bezeichnet werden können.

Mitten im Muskelparenchym und allseitig von den bekannten stäbchenförmigen Kernen desselben umgeben, trifft man verschieden grosse Hohlräume peripherisch mit grossen, entschieden ovalen, stark blau tingirten, oft ein oder zwei weissbleibende Kernkörperchen zeigenden Zellen vollgepfropft, und in der Mitte ein ebenfalls intensiv blaues, formloses, allenfalls auch zu einer Kugel zusammengeballtes Coagulum aufweisend. Was die Gestalt der Krebszellen betrifft, so erinnern sie im Allgemeinen nicht gerade stark an „epithelioïde“ Formen, wenn wir nicht etwa an das vielgestaltige und nicht selten keil- oder spindelförmige Epithel der Harnblase denken. Aber gerade dieses Epithel könnte vorliegenden Falles sehr in Betracht kommen und gerade sein Typus könnte es sein, der sich wie das Carcinom selbst von der Blase auf den Uterus übertragen hätte. Die anderen in den Alveolen, wie erwähnt, liegenden Bestandtheile, die Coagula betreffend, ist Folgendes zu bemerken: Solche Coagula werden schon bei schwacher Vergrösserung sehr deutlich zonenweise fast in jeder Alveole sichtbar und fehlen auch wieder vollständig. Zuweilen fiel das centrale Coagulum aus und hinterliess eine Lücke. Diese Gerinnungen als Ausdruck stattfindender Rückbildung in den Krebszellen, Verflüssigung derselben u. s. w. aufzufassen, eine vielfach statthafte und das Entstehen scheinbarer Lumina im Centrum von Alveolen erklärende Interpretation, scheint vorliegenden Falles durch den lebensfrischen Zustand aller in den Alveolen zu Gesicht kommenden Krebszellen verboten. Man würde also diese Massen — da man sie nicht als Reste lymphoider Flüssigkeit in präformirten Räumen wird auffassen wollen — als exsudativ ausgeschiedene Flüssigkeiten erklären müssen und sie auf eine Stufe mit anderen den Ausbruch des Carcinoms begleitenden

Reizungserscheinungen zu setzen haben, unter welchen letzteren hier allerdings die häufigste, die kleinzellige Infiltration, fehlt.

Hie und da will es scheinen, als wenn die den Alveolen am nächsten liegenden stäbchenförmigen Kerne durch Aufgebläht-sein Uebergänge zu den Krebszellen selbst darböten, ohne dass in dieser Beziehung hinreichend Beweiskräftiges erhoben werden könnte. Bindegewebige Stromabalken als Umgränzung der Alveolen wurden nirgends aufgefunden; dagegen liess sich an manchen Alveolen eine eigenthümliche Art der Befestigung und Anordnung der darin enthaltenen Krebszellen erkennen. Letztere nämlich zeigten grössentheils den erwähnten kleinen fadenförmigen Protoplasmaanhang an den Polen uud die der Alveolenwand zunächstliegende Krebszellenreihe war an jene so befestigt, dass der eine Protoplasmafortsatz aller Zellen dieser Reihe an seinem Ende mit der Alveolenwand verschmolzen schien, während der Protoplasmafortsatz des andern Poles sich zwischen zwei gleiche Fortsätze von Zellen der zweiten einschob, und in gleicher Weise schoben sich die beiden Fortsätze der in tieferen Reihen liegenden Zellen zwischen je zwei Fortsätze der benachbarten beiden Zellenreihen ein.

Die dritte Form, in welcher wir, und zwar schon etwas ältere Carcinomzellenmassen, angesammelt finden, ist die der acinösen anastomosirenden Körper, welche bereits vom primären Krebs her hinlänglich bekannt sind. Es ist nicht wohl möglich, durch eine Beschreibung die ausserordentliche Mannigfaltigkeit der Form zu erschöpfen, in welcher diese acinösen Körper auftreten. Bald sind es einfache, rundliche Stränge, bald eckige Ausläufer absendende Figuren, welche (stets energisch tingirt) mit ovoïden Krebszellen gefüllt, dabei gegen den Ausgangspunkt des Carcinoms, hier namentlich gegen die Blase hin, an Massenhaftigkeit und Zahl stetig zunehmend, in das Gesichtsfeld kommen. Theils sind sie direkt in das muskuläre Gewebe des Uterus eingelagert und verdrängen dasselbe, indem sie, wie es scheint, demselben substituirt werden, theils greifen sie im intermuskulären oder in dem bereits dem Raum zwischen

Blase und Uterus angehörenden Bindgewebe Platz und regen in demselben, wenn auch keine kleinzellige Infiltration, so doch offenbar eine gewisse Hyperplasie an, so dass neues, allerdings einem Stroma vergleichbares Bindegewebe zu Stande kommt. Und nicht zu verkennen ist, dass, mit Hülfe solcher die Krebszellen begleitenden Bindegewebszüge, stellenweise auch eine Art Auseinandergeschobenwerden der glatten Muskulatur erfolgt, so dass man Inseln, aus dieser letzteren bestehend und dabei selbst wieder von acinösen Körpern durchsetzt, mitten in grösseren, gleichfalls verschiedenartige Krebsfiguren aufweisenden Bindegewebsmassen findet. Schlussresultat bleibt dabei unter allen Umständen die Ersetzung des Uterusparenchyms, d. h. der glatten Muskulatur, durch die dem Pseudoplasma angehörigen Gebilde.

Soweit der Befund, von objektiv unparteiischem Standpunkt aus aufgenommen, welchem hinsichtlich der Genese Folgerungen zu ziehen fern liegt. In der That finden sich Bilder, welche genetisch in widersprechendster Art gedeutet werden können; denn neben anscheinenden Uebergangsformen zwischen Krebszellkernen und Kernen der benachbarten Muskulatur, resp. der Bindegewebskörperchen, welche in dem oben erläuterten Sinne Virchow's zu deuten wären, finden sich jene Bilder, in welchen die Krebszellen durch Wucherung von Belegzellen präformirter Räume aufzutreten scheinen, Situationen, die im Sinne *Köster*'s interpretirt werden könnten, und endlich fehlt es nicht an jenen Befunden, bei welchen eine Art Vordringen der Krebszellenmassen von der Blase, also möglicherweise von deren Epithel her, neben passiver Rareficirung oder Vernichtung des Parenchyms vor Augen bringen, Vorgänge, welche sich nicht nur für die Diagnose des „fortgesetzten" Krebses, sondern auch für die Anschauung *Thiersch-Waldeyer*'s auslegen lassen. Doch ist in gegenwärtigem Stadium die Frage über die Entstehung des Carcinoms noch immer so wenig spruchreif, dass wir uns zunächst mit einer treuen Schilderung des anatomisch zu Beobachtenden begnügen zu müssen glauben.

Um darzulegen, in wie ganz anderer Weise der meist dem

Gynaekologen zugängige Krebs der Vaginalportion sich gestaltet, stellen wir zwei Beispiele des letzteren dem oben gezeichneten Bilde gegenüber und benutzen hierzu absichtlich jene seltener beschriebenen, im Leben von den Kranken zu gewinnenden Pseudoplasmamassen, welche sich mit dem *Simon*'schen Löffel in den angedeuteten Fällen herauskratzen liessen.

II. Fall.

Der nähere Befund der in der *Scanzoni*'schen Klinik am 10. Dezember 1873 ausgelöffelten Krebsmassen ist folgender.

Zwischen den weisslich-grauen Geschwulstmassen liegen ansehnliche Blutcoagula. Der erste Blick, schon bei schwacher Vergrösserung, zeigt, dass vom Uterusparenchym geradezu Nichts mehr im Präparat vorliegt, sondern dass dasselbe allein von einem Stroma und in dasselbe eingetragenen, sehr verschieden gestaltete, vielfach mit einander zusammenhängende Figuren darstellenden Krebszellenmassen gebildet wird. Das Stroma trägt Gefässe und ist in exquisiter Weise mit kleinen Rundzellen infiltrirt. Dieselben haben ungefähr die Grösse weisser Blutkörperchen und stechen hierdurch sogleich auffallend gegen die viel grösseren in den Alveolen liegenden Carcinomzellen ab. Ausser der kleinzelligen Infiltration bemerkt man wohl ebenfalls als Reizungseffekt auffallende Grösse und deutliches Hervortreten der Bindegewebskörperchen, namentlich da, wo sie die Alveolen unmittelbar umgränzen und auf diese Weise dicht neben die Krebszellen zu liegen kommen. Doch ist, wie man gerade hiebei sieht, die Vergrösserung der Bindegewebszellen nicht so bedeutend, dass man Uebergangsformen zwischen ihnen und den Carcinomzellen vor sich zu haben glauben sollte; eher hat der Gedanke Berechtigung, die Rundzellen des Stromas seien, wenn nicht durch Auswanderung, so durch Theilung vergrösserter Bindegewebskörperchen zu erklären; denn es liegen oft z. B. drei Rundzellen so eng und gepresst hinter einander, dass sie einer stark vergrösserten Bindegewebszelle nicht unähnlich sind.

Die Carcinomzellen sind im Allgemeinen von epithelioidem Charakter und haben die Gestalt kleiner Plättchen mit rundem Kern. Die peripherisch gelegenen sind ziemlich cylindrisch gestaltet, die tieferen einfach plattenartig, die centralen endlich zeigen sich als mehrkernige, bis zu vier Kernen führende Rundzellen. Es ist dies um so mehr von grossem Interesse, als in den Alveolen vielfach centrale Lücken (scheinbare Lumina) vorkommen, welche durch den Zerfall jener grossen Rundzellen herbeigeführt zu werden scheinen. Was nämlich die sogen. Lumina betrifft, welche in strangförmigen Krebszellfiguren oft genug auftreten und als Kaliber von Lymphgefässen gedeutet worden sind, deren Endothelien wuchernd die Krebszellmassen produzirten, so beruhen sie unserer Ueberzeugung nach bis auf Ausnahmen, in denen man wirkliche Lymphgefässe vor sich hat, auf einer Auflösung der central gelegenen gewöhnlich mit Fettkörperchen erfüllten Krebszellen, welche zu einer emulsiven Detritusmasse zerfallen. Während aber die typische Anordnung der Krebszellen in den Alveolen der Art, dass die äusseren vertikal, die tieferen mehr horizontal liegen, oft genug beschrieben wurde, hatten wir anderweitig noch nicht Gelegenheit, den centralen Zerfall durch eigens geformte, nämlich runde und vielkernige Zellen vorbereitet zu sehen.

III. Fall.

Einen in mancher Hinsicht ähnlichen Fall möchten wir hier anschliessen, dessen Präparate Herr Dr. *Oppenheimer* zu Würzburg herstellte, als er vermittelst des *Simon*'schen Löffels Ende des Jahres 1875 Krebsmassen aus dem erkrankten Uterus ausschabte. Auch hier zeigte sich das Gewebe des Cervix uteri, um dessen primäre krebsige Degeneration es sich handelte, bereits vollkommen durch das Pseudoplasma ersetzt, welches letztere wesentlich den Charakter hatte, wie im vorigen Falle, nur dass hier die Vorgänge in den Centren der Alveolen etwas andere Details boten.

Das Stroma, nicht sehr reichlich und mit sehr grossen Bindegewebskörperchen, sowie mit zahlreichen Rundzellen durchsetzt, nur wenige Gefässe führend, zieht sich zwischen höchst mannigfaltig gestalteten und vielfach mit einander zusammenhängenden Krebszellenfiguren hin, welche letztere aus platten, entschieden epithelienartigen, mit scharf gezeichneten, meist runden Kernen versehenen Zellen zusammengesetzt sind.

Die Vorgänge im Centrum sind von doppelter Art: Einestheils tritt auch hier, jedoch ohne Vermittelung runder vielkerniger Zellen, ein molecularer Zerfall der centralen Zellen und scheinbare Luminabildung auf, anderntheils finden sich im Centrum kugelartige Zusammenballungen, in welchen die Zellen offenbar auf der Kante stehen und in ihrer Zusammenordnung den Anblick einer Knospe von oben darbieten — das, was unter dem Ausdruck globules épidermiques insbesondere vom Hautkrebse bekannt ist. — Es tritt dabei gleichzeitig eine Veränderung der Qualität der Zellen ein, indem dieselben hart, unbiegsam, hornig werden (Zellenverhornung). Eine gewisse Transparenz begleitet diesen Vorgang, und durch diese aufgefordert, die Amyloidreaction bei derartigen Zellennestern zu machen, fanden wir z. B. bei einem von der Clitoris ausgegangenen Hautkrebse, welcher fast ganz die Structur des hier zu besprechenden Uteruscarcinoms hatte, eine exquisit jodrothe Färbung der verhornten Partien. Dagegen liess sich mit Jodschwefelsäure kein Blau erreichen. Die Tinktionen, namentlich Hämatoxylin-Alaun, färbten jene Kugeln mit besonderer Präzision. Diese centralen Verhornungsvorgänge charakterisiren übrigens den hier vorliegenden Uteruskrebs als echten Epithelialkrebs, Cancroid im früheren Sinne, und einen Theil dieses Sinnes werden wir wohl auch noch jetzt anerkennen müssen. Denn wenn man vom genetischen Standpunkte aus auch sämmtliche Carcinome als Epithelialkrebse zu erklären hat, so behalten doch die von gewissen Epitheliallagen, z. B. von der Haut, abstammenden carcinomatösen Bildungen manche ganz charakteristische Eigenthümlichkeiten, zu welchen z. B. der Verhornungsvorgang gehört.

Wiederholt sahen wir in unserem Carcinome auch den

Fall eintreten, dass Stromainseln dergestalt ringsum von Krebszellenfiguren umgeben waren, dass sie mitten in diesen gleichsam sequestrirt lagen. Von einer membrana propria der vielgestaltigen, schlauchartigen, kolbenähnlichen Krebskörper sahen wir hier so wenig wie andere Male eine Spur.

Wenden wir uns nun zu dem wichtigsten weiblichen Generationsorgan, dem Ovarium, um auch für dieses, soweit es der Raum gestattet, wenigstens einen charakteristischen Fall von sekundärer Carcinombildung beizubringen.

IV. Fall.

Bei einer 36jährigen Frau, welche am 25. Januar 1874 im Leichenhause zu Würzburg zur Sektion kam, fand sich neben sekundären Carcinomen der Pleura, Lungen, Leber, Milz, Nieren, des Netzes, vieler Lymphdrüsen u. s. w. auch Carcinombildung im Ovarium vor. Die Frau war ein Jahr vor ihrem Tode, ohne ermittelbare Veranlassung, und ohne dass erbliche Momente vorlagen, von einem harten Krebs der Mamma befallen worden, welcher durch Operation entfernt wurde, worauf bereits 3 Wochen später von der Narbe aus das Recidiv sich entwickelte. Erst jetzt wurden Achsel- und Supraclaviculardrüsen hart, Lungenerscheinungen traten auf und die Eruption sekundärer Knoten in den oben erwähnten Organen erfolgte mit Rapidität bis zum tödtlichen Ende. Die übrigen Pseudoplasmen in den meisten Organen können, obwohl genau untersucht, hier des uns zu Gebote stehenden Raumes wegen spezieller nicht beschrieben werden; was aber die Ovarien betrifft, welche frei, durch keine Adhäsion fixirt waren, so zeigte das rechte, borsdorferapfelgrosse, einen von der Peripherie in die Tiefe dringenden Knoten, der nur so wenig Parenchym übrig liess, dass $^4/_5$ des Organs durch den Knoten ersetzt schienen. Er ist höckerig, gelblich weiss, saftlos, scirrhusähnlich, beginnt an der Peripherie, wo er mit der Tunica propria verwachsen ist, und dringt gleichsam von aussen nach innen auf das Organ ein.

Das linke Ovarium, nur wallnussgross, enthält 5—6 ebenfalls exquisit von der Peripherie andringende Knoten, die viel weisser, etwas saftig, kleine Hämorrhagien enthaltend, erbsen- bis bohnengross. Mehrere dieser Knoten treiben die tunica propria vor und einer ist in ganz ausgezeichneter Weise genabelt, so dass er nach Lage, Nabelung, weisser Farbe und hämorrhagischen Antheilen völlig aussieht, wie ein Lebermarkschwammknoten. Die Oberfläche des linken Organs ist durch diese Knoten höckerig, die Schnittfläche aber lange nicht so hart, wie die fast scirrhöse des rechten Ovariums. Die mikroskopischen Verhältnisse der kleinen und weichen Knoten waren folgende:

Es treten Stroma und Krebszellen in ganz ausgezeichneter Weise hervor. Jenes erstreckte sich als ein zahlreiche Maschen bildendes Netz aus feinen bindegewebigen Strängen von der Oberfläche des Carcinoms bis etwa 1/4 Centimeter tief in das Organ hinein. Die Struktur der Netzbalken ist deutlich fibrillär, reifem Bindegewebe sehr ähnlich. Die zelligen Elemente sind jedoch nur klein und eigentliche Infiltration mit Rundzellen besteht nicht, obschon einzelne der letzteren hier und da aufgefunden werden. Der Gehalt an Gefässen der im Ganzen nur schmalen Stromabalken ist nur gering. Die Lücken zeigen sich gedrängt gefüllt mit carcinomatösen Zellen, die durchschnittlich eine cylindrische Gestalt haben (vielfach auch geradezu in eine Spitze ausgehen, und zwar so, dass die eine Seite spitzer, die andere keulenförmig breiter zuläuft). Ein grosser, scharf contourirter, meist runder Kern liegt an dieser breiteren Seite und füllt das Protoplasma oft so vollständig aus, dass sowohl die Spitze als das keulenförmige Ende nur schwer zu bemerkende kleine Anhänge an den Kern bilden. Eine typische Anordnung der oben beschriebenen Krebszellen innerhalb der Lücken oder Aveolen konnten wir nicht nachweisen, vielmehr lagen verschieden geformte Zellen ohne irgend eine bestimmte Schichtung bunt durcheinander. Die Tinktionsverhältnisse gestalten sich so, dass die Zellen, und zwar Protoplasma, wie Kern, durch Hämatoxylin-Alaun viel intensiver blau gefärbt wurden, als das Stroma, welches

einen mehr grauschwärzlichen Hauch annahm. Von dieser Struktur kommen wesentliche Abweichungen auch in den tieferen Regionen des Knotens nicht vor. Auch die Bildung scheinbarer centraler Lumina in den Krebszellenhaufen haben wir nicht beobachtet. Selbstverständlich ging an Stelle des Krebsknotens die parenchymatöse Zone verloren und da eine grössere Anzahl von Carcinomknoten vorhanden war, so konnten überhaupt nur noch sparsame Reste der zona parenchymatosa nachgewiesen werden. Stellenweise war dies allerdings ohne jede Schwierigkeit möglich, da eine grosse Anzahl wohlerhaltener Ovula den Blick sofort orientirte. Die vasculöse Zone dagegen war in hohem Grade hyperämisch und ihr Bindgewebe ziemlich massenhaft vorhanden. Was speziell die untersuchten Knoten anlangt, welche hienach den Charakter von Markschwammknoten hatten, so reichten dieselben sämmtlich von der Oberfläche durch die verdrängte oder zu Grunde gegangene parenchymatöse Zone hindurch bis an oder in die vasculöse Zone. In dieser lassen sich da, wo Krebsknoten anstossen, immerhin Veränderungen bemerken, so dass in Erwägung gezogen werden muss, ob man in diesem gefässreichen Bindegewebslager, welches vascularisirte Zone heisst, möglicherweise den Mutterboden für alle oder einige Antheile des Carcinoms vor sich hat. In der Nähe jener Knoten nämlich zeigten sich im Bindegewebe der vasculösen Zone, welches bekanntlich in sehr charakteristischer Weise zwischen grossen venösen Blutgefässen dahinzieht und durch die betreffenden Lumina ein grobsiebartiges Ansehen gewinnt: in diesem Bindegewebe zeigten sich zahlreiche stark vergrösserte Bindegewebskörperchen so dicht neben einander liegend, dass sie sich fast berührten. Sie umkreisen in dieser Art die Gefässe und lagern sich schliesslich in der Nähe des Carcinoms zu schmalen Zügen an einander, welche man in das Carcinom hinein und zwar hier als Stromazüge verfolgen kann. Als solche umgeben sie, immer nur schmale Streifen bildend, die beschriebenen Alveolen, welche sich mittlerweile, ohne dass es möglich wäre, anzugeben wie, mit den ebenfalls beschriebenen epithelioiden Zellen angefüllt haben.

Während nun die Richtung der Bindegewebskörperchen durchweg eine longitudinale bleibt, erscheint es, als ob der Inhalt der Alveolen quergestellt wäre, d. h. als ob die grösste Länge der Zellen in einer Linie läge, welche im rechten Winkel die Bindegewebskörperchen schneiden würde.

Schliesslich mag noch eine Verdickung der tunica albuginea erwähnt sein, welche die nicht direkt in die Carcinombildung hineingezogenen Partien der Membran betraf.

Es war also im Ganzen eine ziemlich einfache Struktur des Pseudoplasmas zu konstatiren und wenn gesagt werden soll, in wie weit dasselbe von den Gewebsbestandtheilen des Organs selbst aufgebaut wurde, wie weit anderseits es als sozusagen importirt betrachtet werden muss, so hat es den Anschein, als sei das Stroma jedenfalls aus dem Bindegewebe des Organs selbst bezogen, soweit es nicht noch überdies durch Wucherung neuer Schichten vermehrt wurde, während die in den Lücken des Bindegewebes gelagerten Krebszellenmassen sich kaum von präexistenten Gebilden des Ovariums ableiten lassen. Freilich sind in der membrana granulosa eines jeden Follikels und selbst im Keimepithel, dann in den *Pflüger*'schen Schläuchen u. s. f. cylindrisch geformte Epithellagen vorhanden, aus denen epithelioide Zellen von ähnlicher Formation ihren Ursprung genommen haben könnten, doch fehlt es wirklich gänzlich an Uebergangsformen und an dem Beweise des realen Zusammenhangs der Carcinomzellen mit jenen präexistenten Gebilden, so dass die eben angedeutete genetische Erklärungsweise einen höheren Werth als den einer Hypothese nicht mehr beanspruchen kann.

Erwähnt mag hier sein, dass in manchen Organen, namentlich in der Leber, welche aus derselben Sektion herrührten und ebenfalls mit sekundären Knoten durchsetzt waren, zuweilen Thatsachen festgestellt wurden, welche wenigstens theilweise auch für den vorliegenden Ovarialkrebs zu verwerthen sein dürften.

In der Leber nämlich trat der sekundäre Krebs, welcher dort auf das Subtilste verfolgt wurde, so auf, dass wir keinen besseren Ausdruck als Transsubstantiation für die Art

und Weise der Austauschung zwischen Leberparenchym und Krebs anzuführen wüssten.

An Stelle der Leberzellen, welche die innerhalb eines Läppchens als radiäre Züge geordneten und beiderseits von Bindegewebskörperchen eingegränzten Leberzellenreihen erfüllen, traten, ohne dass man sozusagen den Akt des Austauschs selbst fixiren könnte, die Carcinomzellen, so dass sie ebenfalls radiär geordnet und von Bindegewebskörperchen beiderseits eingegränzte Reihen bilden. Ohne Zweifel sind dabei die Leberzellen verschwunden und zu Grunde gegangen, ob sich aber aus Theilen derselben die Carcinomzellen herausgebildet haben, oder ob letztere aus ganz selbstständigem Material hervorwuchsen, bleibt unermittelbar. Jedenfalls ist es vorsichtiger unter diesen Umständen, von einer Transsubstantiation zwischen beiden erwähnten Zellenarten zu reden, als von jenem nach *Klebs* statthabenden Modus des Carcinomwachsthums zu sprechen, bei welchem die epithelioiden Parenchymzellen eines Organs durch etwa embolisch herbeigeführte Krebszellen ebenfalls zur Produktion von Carcinomzellen sollen angeregt werden können.

Die Gestalt der in der Leber zuerst auftretenden Carcinomzellen war übrigens vielfach die schmaler, in eine Reihe aufgestapelter Cylinder, gleichsam als ob der Raum einer ehemaligen Leberzellenreihe mit krebsigem Protoplasma erfüllt und dasselbe durch parallele Querlinien in eine Menge kleiner Cylinder abgetheilt wäre. Weiterhin spitzten sich die Carcinomzellen beiderseits zu und formten sich zu Alveolen, die begleitenden Bindegewebskörperchen lieferten das Stroma etc.

Die zweite Thatsache, welche bei derselben Leiche in mehreren Carcinomknoten der Milz sich entwickeln liess, war die embolische Verbreitung des primären Krebses durch das Blutgefässsystem. Da dieser Vorgang Gegenstand einer andern wissenschaftlichen Arbeit geworden ist, verzichten wir darauf, denselben hier genauer zu discutiren, führen die Thatsache aber an, um uns ihrer eventuell auch beim Ovarialkrebs zu erinnern. Denn wenn es sich darum handelt, das oberflächliche Auftreten

der Krebsknoten auf den Organen, das scheinbare Andringen dieser Knoten von der Oberfläche her gegen das Parenchym zu erklären, so wird man unter Anderem auch darauf zurückkommen dürfen, dass die soeben erwähnte Eigenthümlichkeit gewisser Krebsknoten nicht minder für Infarcte characteristisch ist. Doch liegt in Wirklichkeit bei letzteren die Sache so, dass sie sich hinter der verstopften Stelle der Arterie, vom Parenchym aus gegen die Oberfläche hin ausbreiten und dieselbe, wie bekannt, oft genug in Entzündung versetzen, so dass eine Pleuritis oder eine Perinephritis u. s. f. Folge der Lungen- oder Niereninfarcte sein kann.

Beim Fehlen eines solchen Ausgangs in Entzündung und bei Unbekanntschaft mit dem Vorgange bei Infarcten könnten deren keilförmige Produkte allenfalls recht wohl als von aussen nach innen dringend aufgefasst werden, und so scheint mit einem Worte zur Erklärung der oberflächlichen Carcinomknoten die krebsige Embolie uns aus dem doppelten Grunde eine zulässige Annahme zu sein, weil wir sie in der Milz direkt beobachtet und wir bei der einfachen Embolie ähnliche die Peripherie des Organs betreffende Erscheinungen vor uns haben. Was aber die vorhin erwähnten Transsubstantiation zwischen Krebs- und Parenchymzellen betrifft, welche unserer Ansicht nach in der Leber wenigstens die zutreffendste Bezeichnung für die stattfindende sekundäre Carcinombildung wäre, so können wir für das Ovarium kaum eine Nutzanwendung daraus ziehen. Es fehlt so sehr in diesem Organe, nach seiner Reife wenigstens, an massenhaften kleineren Parenchymzellen, welche mit den Zellen des Carcinoms ausgetauscht werden könnten, und die ganze vorher beschriebene Struktur des Markschwammknotens ist etwas dem normalen Ovarium so völlig Fremdes, an dessen Bau in keiner Weise Erinnerndes, dass im Eierstock jedenfalls die sekundäre Carcinombildung nach einem andern Modus sich vollziehen muss, als nach dem der Transsubstantiation. Doch wir werden diesen Punkt zugleich mit anderen in der Diskussion erledigen können, durch welche wir nunmehr die gegebenen Einzelbeobachtuugen zu verbinden beabsichtigen.

Bei dem Auftreten eines sekundären Carcinoms in einem bestimmten Organ handelt es sich jedesmal um eine doppelte Reihe von Fragen, von denen die eine sich auf die Art und Weise bezieht, wie das betreffende Organ veranlasst wurde, carcinomatös zu werden, oder, anders ausgedrückt, welcher Modus der Infektion des Organs vorliegt, welches Signal sozusagen demselben gegeben wurde, sich am Ausbruch der sekundären Carcinose zu betheiligen. Die zweite Reihe von Fragen dagegen bezieht sich auf die Aktion des Organs, welche in Folge des soeben erwähnten Signals eintritt, auf die Theilnahme der Organantheile an dem Zustandekommen sekundärer Knoten, oder, wenn keine Theilnahme solcher Theile constatirt werden konnte, auf die Position, auf das passive Verhalten, welches die Organgrundbestandtheile der in ihrer Sphäre beginnenden Carcinombildung gegenüber einnahmen.

Für die Erörterung der in die erste Reihe gehörigen Fragen finden sich in dem von uns vorgelegten spezieller untersuchten Material kaum günstige Anhaltspunkte, und wir haben bereits erwähnt, dass insoferne solche durch Präparate derselben Sektion in der Milz allerdings geboten wurden, sie einer anderen Bearbeitung unterliegen sollen.

Somit können es wesentlich nur in die zweite Reihe einschlagende Diskussionen sein, für welche unsere Beobachtungen auf gewissen Punkten zu verwerthen sein möchten, und um die letzteren zu übersehen, hätten wir zunächst klar zu stellen, in welcher Art und Weise a priori überhaupt das Verhalten eines Organes gegenüber einem in ihm beginnenden sekundären Carcinom denkbar ist, worauf ein Vergleich des wirklich beobachteten mit diesen Möglichkeiten herzustellen wäre. Für primäre Carcinome sind, wie gesagt, diese Dinge schon bis in's Kleinste hinein durchgearbeitet worden und wir legen Gewicht darauf, dass sich alle unsere Behauptungen eben nur auf das sekundäre Pseudoplasma beziehen.

Um die fast regelmässig bestehende Aehnlichkeit sekundärer Carcinome mit den primären erklären zu können, sind wir, wie erwähnt, zu der Annahme gezwungen, dass ein wirklich materieller Zusammenhang zwischen dem primären und dem sekundären Knoten existirt, so dass entweder geformte zellige, oder ungeformte Theile des primären Krebses an die Stelle verschleppt wurden, an welcher das sekundäre Carcinom ausbricht. Erwägt man Obiges, so wird man zugeben, dass das sekundäre Pseudoplasma entweder aufgebaut werden kann aus diesen verschleppten geformten oder ungeformten Theilen, oder es bestände zweitens die Möglichkeit, dass das sekundäre Gebilde hervorginge aus den präexistenten histologischen Elementen des Organs, und zwar entweder homolog aus den epithelioiden Antheilen resp. aus drüsenähnlichen Zellen desselben, oder hetorolog aus seinem Bindegewebe, resp. sonstigen Bestandtheilen; es würden also hiebei die verschleppten Theile des primären Krebses nicht sozusagen als Bausteine zu der sekundären Geschwulst verbraucht werden, sondern nur die Rolle spielen, den Reiz zur Bildung des Pseudoplasma auf das Organ zu übertragen.

Ausser diesen beiden Möglichkeiten muss auch drittens die Kombination von mehreren der angeführten Betheiligungsarten zugegeben werden. Ferner ist festzuhalten, dass zwischen den Hauptantheilen des Pseudoplasmas, nämlich jedenfalls zwischen Stroma und Zellen des Carcinoms (wenn nicht auch noch zwischen den Gefässen), insoweit kein Unterschied stattfinden könnte, als z. B. das Stroma durch Betheiligung des Organs, die Zellen aus den herzugeführten Antheilen des Primärkrebses sich aufbauen möchten, kurz, dass die verschiedenen Bestandtheile des Krebses einem verschiedenen Modus des Entstehens folgten. Erst wenn die angedeuteten Fragen der ersten und zweiten Reihe erledigt sind, wird man klar darüber sein, auf welche spezielle Art die Gewebsbestandtheile des Organs, resp. das Organ selbst zu Grunde gehen, ein Punkt, über welchen man Einsicht gewinnen muss, wenn eine befriedigende Anschauung über die Genese eines Pseudoplasmas und seine verderblichen Wirkungen gewonnen werden soll. Es würde unmöglich sein, die hier mit

leichten Strichen angedeuteten wissenschaftlichen Themata spezieller auszuführen, da wir dadurch nicht weniger als fast die ganze Lehre vom Carcinom darzulegen hätten. Das Gesagte wird aber auch genügen, um zu prüfen, ob unsere Beobachtungen für eine der existirenden Kardinalfragen irgendwie Förderliches beizubringen vermögen.

Indem wir dies zu thun bestrebt, unsere weiter oben niedergelegten Beobachtungen noch einmal Revue passiren lassen und ermitteln, was aus ihnen den zuletzt angeregten Kardinalfragen gegenüber zu folgern sein würde, haben wir zunächst klar zu stellen, dass der zweifellos und direkt sekundären Carcinombildung nur der eingehend geschilderte Fall von Eierstockskrebs zuzurechnen sein würde, während der speciell dargelegte Fall von Uteruscarcinom jedenfalls zu den sogen. fortgesetzten Carcinomen gehört. Ueber die letzteren bedarf es wohl nur weniger Worte der Verständigung. Man unterscheidet neben dem primären und sekundären Carcinom das fortgesetzte, sowohl primäre als sekundäre. Im Grunde aber ist durch diese beiden letzteren Fälle Nichts als eine regionäre Verbreitung des Krebses bezeichnet, nur dass dabei die Grenze des zuerst befallenen Organs überschritten und ein unmittelbar benachbartes Organ von dem Pseudoplasma erfasst wird. In diesem Sinne nehmen wir an, dass bei unserem genauer beobachteten I. Falle das Carcinom sich zunächst primär in der Harnblase etwa im Trigonum Lieutaudii etablirte und von da aus nach dem Modus regionärer Verbreitung auf den Uterus übergriff. Der Grund, welcher uns an diesen Gang zu glauben bestimmt, liegt in dem Umstande, dass der Krebs betreffenden Falles in der Harnblase weit intensiver entwickelt, also offenbar älter war, als im benachbarten Uterus.

Schon oben wurde erwähnt, dass für die regionäre Verbreitungsweise manche Befunde charakteristisch sind, und dass dahin namentlich jene Bilder gehören, welche eine im Speziellen freilich nicht ganz aufgeklärte Mitwirkung oder Betheiligung der gröberen oder feineren Lymphbahnen uns so überraschend

vor Augen führen, dass manche Autoren (*Köster*) in den Irrthum verfielen, das Carcinom summarisch als Wucherungsproduct der Lymphgefässendothelien hinzustellen. Es kann also nicht Wunder nehmen, wenn wir bei unserem Uteruscarcinom, welches doch auch den erwähnten Verbreitungsmodus einhielt, ebenfalls auf Nebenbefunde treffen, welche, mit Krebszellen gefüllte Lymphspalten oder Lymphgefässe darstellend, uns den Weg andeuten, welchen zum Theil wenigstens das Pseudoplasma, von der Harnblase aus den Uterus erreichend, genommen hat.

Ebenso aber, wie wir bei der regionären Verbreitung des Primärkrebses manche Erscheinungen, z. B. das Fortschreiten der Geschwulst gegen die Richtung des Lymphstromes, nur aus der Annahme der Wanderungsfähigkeit carcinomatöser Elemente auf nicht präformirten Wegen durch die Gewebe hin zu erklären vermochten, so legen auch bei dem Uteruskrebs unsere „Primitivherde“, da deren grosskernige Zellen hinsichtlich ihrer Herkunft trotz aller Sorgfalt nicht anders zu erklären waren, Zeugniss dafür ab, dass neben dem Vorrücken innerhalb der Lymphbahnen auch das Eindringen einzelner oder gruppenweise geordneter Wanderzellen bei der regionären Verbreitung des Krebses zur Geltung kommt.

Untersuchen wir nun, in welcher Weise sich insbesondere die beiden specieller dargelegten Fälle von Uterin- und Ovarialkrebs den zuletzt berührten wichtigsten Fragen über die Carcinomentwickelung gegenüber verhalten, so führten wir bereits an, dass wenn die Cardinalfrage, wie weit die eingeschleppten Antheile des Primärcarcinoms innerhalb des betreffenden Organs in Action treten, zur Discussion steht, die Ausbeute unserer Fälle keine sonderliche sein kann. Wir hielten von vornherein ausdrücklich die Untersuchung der transportirten Infectionsmassen und ihre speciellen Endschicksale von unserer Aufgabe fern, da wir sonst einen ganz anderen Ausgangspunkt, nämlich etwa ein krebsig thrombosirtes Gefäss in einem secundär erkrankenden Organ, hätten nehmen müssen. Nur im Allgemeinen können wir uns also zu der Ueberzeugung bekennen, dass wir überhaupt die embolische Verschleppung zelliger Antheile des

Primärkrebses für den Modus halten, nach welchem die einzelnen Organe inficirt werden, beziehungsweise die Bildung secundärer Carcinome in ihnen bestimmt wird. Und aus negativen Momenten, nämlich deshalb, weil wir fanden, dass sich die Produktion des wichtigsten Krebsantheils, also der Zellen, seitens des befallenen Organs nicht nachweisen lässt, dürfen wir weiter schliessen, dass die Produktion in irgend einer hier nicht näher zu bestimmenden Art auf Rechnung des krebsigen Thrombus kommen muss. Allerdings gerathen wir selbst durch unsere erwähnten negativen Resultate in Widerspruch mit einer Reihe von Autoren, welche entweder sämmtliche Gewebsantheile der Organe „Bindegewebe und Parenchymzellen“ (natürlich in Folge von Infection seitens des Blutes), oder doch wenigstens die epithelialen und drüsenähnlichen Zellen, die Produktion der Krebszellen übernehmen lassen. Indessen sind für alle diese Annahmen Beweise bis jetzt nicht beigebracht worden, so dass abweichende Ansichten noch immer ihr Recht behaupten können. Und wir wenigstens kamen auch bei genauester Untersuchung, nicht nur der sekundären Krebse in Uterus und Ovarien, sondern noch der Leber und anderer secundär erkrankter Organe, nicht darüber hinaus, den Befund des Transsubstantiation zwischen Organ und Krebszellen zu constatiren. Organ- und Krebszellen tauschen sich gegen einander aus, während ihre Umgebung momenteweise noch den alten Anblick darbietet. Die Organzelle geht zu Grunde, die Carcinomzelle, welche zunächst jedenfalls den Anstrich des Eindringlings hat, behauptet siegreich den Platz; ob aber auf irgend eine Weise die Masse der Organzelle zum Aufbau der Krebszelle verwandt wurde, das zu ermitteln gelang uns so wenig, wie das Geheimniss des ganzen Pseudoplasmas aufzudecken, welches offenbar an dieser Stelle verborgen ist. Bei dem Allen würde der Eindruck überwiegen, dass im Grossen und Ganzen die Krebszelle des secundären Carcinoms ein in das betreffende Organ eingedrungenes Produkt

genau genommen etwas ihm Fremdes bleibt, eine Ueberzeugung, welche schon der erste Anblick unseres Ovarialcarcinoms zu erwecken geeignet ist. Denn in der That dieser zellenreiche Markschwammknoten erscheint im Ovarium um so mehr wie etwas durchaus Fremdartiges, als das genannte Organ mit seinem einfachen Bau, mit seinen Gefäss- und Bindegewebslagen, seinen sparsam als Follikel eingetragenen kleinen Zellenhaufen etc., nicht im Geringsten an jene üppige Wucherungsmasse erinnert. Nicht viel anders ist es auch mit dem Krebs des Uterus, da auch die Gebärmutter durch ihre einfache, muskulös bindegewebige Structur, zu welcher nur partiell Zellenhaufen als, Drüsen formirt hinzukommen. den in Krebs angehäuften Zellenmassen gegenüber ein durch und durch differentes Ansehen hat.

Muss aber, unserer Ansicht nach, die aktive Theilnahme der Organgewebe an der Produktion von Krebszellen als unbewiesen gelten, so liegt die Sache ganz anders, so weit das Stroma des sekundären Krebses in Betracht kommt. Gleichviel nämlich, ob dasselbe bindegewebiger Natur ist, oder ob es eine anderweitige Textur hat, immer kann man das Krebsstroma, entweder aus dem interstitiellen Bindegewebe der Organe oder aus deren sonstigen Gewebselementen, sich direct fortsetzen und aufbauen sehen, worauf es dann vermittelst einfacher hyperplastischer Massenwucherung dem Bedürfnisse zu genügen pflegt, die schrankenlos wuchernden Krebszellen stützend zu umfassen. Ganz besonders klar wird das Auftreten der Organelemente als Carcinomstroma in dem zweiten der erwähnten Fälle, nämlich dann, wenn zunächst kein bindegewebiges Stroma vorliegt. So sahen wir bei dem secundären Uteruskrebs die glatte Muskulatur sammt ihrem doch immerhin nur eine Nebenrolle spielenden intermuskulären Bindegewebe als Stroma der sonst ganz isolirt liegenden grossen Carcinomzellen sich darstellen, bis weiter gegen den Cervix hin mehr und mehr das interstitielle Bindegewebe überwog und sich endlich, wie in dem zweiten und dritten Falle, den wir mittheilten, zu einem exquisiten und sogar kleinzellig infiltrirten Krebsstroma gestaltete.

Auch im Ovarium sieht man aus der gefäss- und bindegewebsreichen zona vasculosa die intervasculären Bindegewebszüge sich direkt in die geschwungene Alveolen umschliessenden Stromabalken der sekundären Krebsgeschwulst fortsetzen, während gegen die Peripherie hin das Stroma wieder eine gewisse Selbstständigkeit gewinnt und, den Zweigen eines Baumes ähnlich, nach oben hin immer feiner werdende seitliche Züge zur Einbettung der wuchernden Krebszellmassen aussendet. Wir bezweifeln also nicht, dass durchschnittlich das bindegewebige Stroma eines sekundären Carcinoms sich aus irgend welchen Bindegewebslagen des erkrankten Organs herausbildet (resp. zeitweise durch andere Gewebe des Organs ersetzt wird), um erst später hyperplastisch zunehmend eine relative Selbstständigkeit zu gewinnen.

Was die Blutgefässe betrifft, so haben sie theils das Schicksal des Parenchyms, theils des Bindegewebes der Organe, denn durch den Druck der wuchernden Pseudoplasmamassen werden manche Blutgefässe ausser Cours gesetzt, obliteriren, während andere mit dem interstitiellen Bindegewebe an das Stroma des Krebses übergehen und unter gleichzeitiger Neubildung kleiner Aeste in Zukunft die Blutcirculation für das Carcinom übernehmen. Ueber das Schicksal der Organlymphgefässe gegenüber dem Neoplasma ist Näheres nicht bekannt und was die Nerven angeht, so weiss man nur, dass stärkere Stämme derselben oft erstaunlich lange dem carcinomatösen Process widerstehen und gar nicht selten intact mitten durch krebsige Massen gehend angetroffen werden; doch versteht es sich von selbst, dass auch ihr Untergang (nach dem Modus des Parenchyms) nur eine Frage der Zeit ist.

Sucht man nach diesen Darlegungen schliesslich klar zu stellen, in welcher Weise das krebsige secundäre Pseudoplasma sein Zerstörungswerk verrichtet, oder präciser ausgedrückt, fragt man nach der Art und Weise, wie die Gewebe des erkrankten Theiles zu Grunde gehen, so würde das Gesagte consequent zu der Annahme führen, dass das specifische Parenchym, die eigenthümlichen Zellen eines Organs, durch die Carcinomzellen ersetzt, ver-

drängt, zum Schwunde gebracht werden, also *passiv* zu Grunde gehen, während das interstitielle Bindegewebe insofern vor dem Untergang bewahrt bleibt, als es auf die soeben erörterte Art zur Ausbildung des Carcinomstromas verwandt wird. Von den Blutgefässen werden manche vom Pseudoplasma übernommen, während andere veröden. Theils wird also das normale Gewebe gegen Carcinomgewebe ausgetauscht, theils zum Aufbau des Pseudoplasmas herangezogen.

Die Werke, die ich bei Abfassung dieser Arbeit benützt habe, sind folgende:

Rindfleisch, Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre. Leipzig 1878.

Billroth, Allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie. Wien 1876.

Scanzoni, Lehrbuch der Krankheiten der weiblichen Sexualorgane. Wien 1875.

— — Die chronische Metritis. Wien 1863.

Köster, Die Entwicklung der Carcinome und Sarcome. Würzburg 1869.

Virchow, Die krankhaften Geschwülste.